

Carcinoma secretorio análogo mamario de glándulas salivales: características histológicas e inmunohistoquímicas

Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands: histological and immunohistochemical features

García PE¹, Samar ME², Avila RE³

¹Private Institute of Radiotherapy SA. Cordoba. Chair of Cell Biology, Histology and Embryology. Faculty of Medical Sciences. National University of Cordoba

²Department of Oral Biology. Faculty of Dentistry. National University of Cordoba

³Chair of Cell Biology, Histology and Embryology. Faculty of Medical Sciences. National University of Cordoba

Resumen

Propósito: Recientemente, en el año 2010, Skálová et al describieron un tumor de glándulas salivales de baja malignidad, el carcinoma secretorio análogo mamario (CSAM), con características moleculares, microscópicas e inmunohistoquímicas similares al carcinoma secretorio de la mama. Antes de su descubrimiento fue interpretado como carcinoma de células acinares (CCA) por sus similitudes morfológicas. En este estudio presentamos un caso de CSAM de glándula parótida izquierda diagnosticado por su morfología con el soporte de la inmunohistoquímica (IHQ). **Métodos y resultados:** Paciente varón de 60 años sin antecedentes patológicos de importancia con un nódulo asintomático de parótida izquierda de 5 años de evolución, que consulta por aumento de tamaño del mismo, dolor y eritema de la piel. Se realizó parotidectomía total. La biopsia postoperatoria se estudió con H/E y se realizó inmunomarcación con mamaglobina, S100 y DGO1. Ki67 para analizar su capacidad proliferativa. El estudio histológico demostró la presencia de áreas micro y macroquísticas, quístico-papilares y sólidas. Se observaron células claras con citoplasma vacuolado o granular con eosinofilia débil y células semejantes a histiocitos. La atipia celular estaba ausente. La marcación inmunohistoquímica resultó positiva para mamaglobina y S100 y negativa para DGO1. En cuanto a Ki 67 se observó una reacción nuclear positiva con un porcentaje del 10%. **Conclusiones:** El CSAM es una entidad aún no informada en la literatura odontológica. Es importante conocer sus características microscópicas, sus criterios diagnósticos, comportamiento clínico y pronóstico. Para su diagnóstico diferencial se

deben considerar el CCA y el carcinoma intraductal de bajo grado.

PALABRAS CLAVE: glándulas salivales, neoplasias, carcinoma secretorio análogo mamario, estructura, inmunohistoquímica

Abstract

Purpose: Recently (2010), Skálová et al described a malignant salivary gland tumor, mammary analogue secretory carcinoma (MASC), with molecular, microscopic and immunohistochemical characteristics similar to the secretory carcinoma of the breast. Prior to its discovery it was interpreted as acinar cell carcinoma (ACC) because of its morphological similarities. In this study we present a case of MASC of the left parotid gland diagnosed for its morphology with the support of immunohistochemistry (IHC). **Methods and results:** A 60-year-old male patient with no significant pathological history with an asymptomatic left parotid nodule of 5 years of evolution, which consults because of increase of its size, pain and erythema of the skin. Total parotidectomy was performed. Postoperative biopsy was studied with H / E and immunostaining was performed with mammaglobin, S100 and DGO1. Ki67 analyze proliferative capacity of. The histological study demonstrated the presence of micro and macrocystic areas, cystic-papillary and solid. Clear cells were seen with vacuolated or granular cytoplasm with weak eosinophilia and histiocyte-like cells. Cell atypia was absent. Immunohistochemical labeling was positive for mammaglobin and S100 and negative for DGO1. As for Ki 67 a positive nuclear reaction was observed with a percentage of 10%. **Conclusions:** The MASC is an entity not yet informed in the dental literature. It is important to know its microscopic characteristics, its diagnostic criteria, clinical behavior and prognosis. For the differential diagnosis, ACC and low-grade intraductal carcinoma should be considered.

KEY WORDS: salivary glands, neoplasms, mammary analogue secretory carcinoma, structure, immunohistochemistry

Introducción

En la literatura actual¹⁻² se reconocen tres nuevas neoplasias salivales: el carcinoma secretorio análogo mamario (CSAM), el adenoma poliquístico esclerosante y el adenocarcinoma cribiforme de la lengua y otras glándulas salivales menores. En el año 2010 Skálová et al³ publicaron 16 casos de un tumor salival primario, el CSAM, un tumor de baja

malignidad, con características moleculares, microscópicas e inmunohistoquímicas similares al carcinoma secretorio de la mama. Antes de su descubrimiento había sido interpretado como una variante rara del carcinoma de células acinares (CCA) por sus similitudes morfológicas, como un adenocarcinoma NOS o un carcinoma intraductal de bajo grado⁴⁻⁵. Como mencionan Shah et al⁶ el carcinoma secretorio de mama es un subtipo raro dentro de los carcinomas de ese órgano mientras que la incidencia del CSAM de glándulas salivales aún no se conoce. Este tumor afecta predominantemente a los hombres y por lo general no presenta un comportamiento agresivo. Se lo considera como un carcinoma de bajo grado de malignidad; sin embargo, tiene una potencialidad de transformación hacia una lesión de alto grado⁷.

En este estudio presentamos un caso de carcinoma secretorio análogo mamario de glándula parótida izquierda diagnosticado por su morfología y con el soporte de la inmunohistoquímica.

Este trabajo es parte del proyecto “La matriz extracelular y el componente mioepitelial de los tumores epiteliales de glándulas salivales humanas: estudio estructural, histoquímico, inmunohistoquímico y lectinohistoquímico. Su aprobación ética fue obtenida del Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina (Registro 188/14).

Caso Clínico

Paciente varón de 60 años sin antecedentes patológicos de importancia que presentaba un nódulo asintomático de parótida izquierda de 5 años de evolución. En febrero de 2005 observó el aumento de tamaño de la lesión. A fines de setiembre comenzó con dolor y eritema de la piel por lo que decidió consultar a un especialista de cabeza y cuello. Se realizó una ecografía donde se confirmó la lesión y en octubre se extirpó el tumor realizándose la parotidectomía total izquierda, obteniéndose una pieza quirúrgica de 5,5 x 3,5 x 2cm. Al corte se observó un nódulo de 4 x 2 x 2cm de consistencia firme.

El examen histopatológico se realizó con H/E. Se aplicaron además marcaciones inmunohistoquímicas con Ki67, mamaglobina,

S 100 y DOG1 en cortes seriados de 4 µm de espesor. La positividad para Ki 67 se calculó a través de una relación entre el número de células positivas y el número total de células tumorales en tres áreas seleccionadas de la muestra.

El tumor invadía la cápsula y estaba compuesto por áreas tubulares, micro y macroquísticas, quístico-papilares y sólidas (Fig. 1 A y B, Fig. 2). Las estructuras quísticas contenían usualmente secreciones eosinofílicas de aspecto coloide. Se observaron células eosinofílicas y células claras con citoplasma multivacuolado o granular (Fig 3). La atipia celular estaba ausente y las figuras mitóticas eran raras. No se identificaron áreas necróticas ni invasión perineural.

La marcación inmunohistoquímica resultó positiva para mamaglobina en el citoplasma de las células tumorales y secreciones (Fig. 4 A y B) en tanto que la marcación con DGO1 fue negativa. El tumor también fue reactivo para S100. En cuanto a Ki 67 se observó una reacción nuclear positiva con un porcentaje del 10% (Fig. 4 C).

Considerando los hallazgos microscópicos e inmunohistoquímicos se realizó el diagnóstico de CSAM.

Luego de la cirugía, el paciente presentó una fístula salival en la parte seccionada del lóbulo de la oreja izquierda con edema y enrojecimiento de la piel en la región parotídea. No se palparon nodos linfoides cervicales.

Los resultados obtenidos en el estudio histopatológico determinaron que el paciente fuese derivado para su tratamiento oncológico, indicándose radioterapia postoperatoria en la región parotídea izquierda, la que comenzó el 11 de noviembre y finalizó el 30 de diciembre. El plan de tratamiento incluyó una dosis total de 60Gy, con una dosis diaria de 2 Gy.

El paciente tuvo una sobrevida libre de enfermedad de 6 años. A la fecha de este reporte se desconoce su situación actual.

Comité de ética: Este trabajo es parte del proyecto “La matriz extracelular y el componente mioepitelial de los tumores epiteliales de glándulas salivales humanas: estudio estructural, histoquímico, inmunohistoquímico y lectinohistoquímico, autorizado por el Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina. Registro 188/14. Para esta investigación no se realizaron experimentos con

seres humanos ni animales. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de los pacientes.

Discusión

Los tumores salivales son relativamente poco comunes comparados con otros tumores. Si bien corresponden a menos del 2% de todas las neoplasias humanas y al 2 a 6,5% de las de cabeza y cuello, son de particular interés debido a su variedad histológica y a sus características biológicas y clínicas⁸⁻⁹.

Por otro lado, el CSAM es una neoplasia maligna que no fue reconocida como un entidad diferente hasta 2010 por lo que no se encuentra incluido en la clasificación de tumores salivales del año 2005 de la Organización Mundial de la Salud¹⁰.

Skálová et al describieron 16 casos de tumores salivales que recordaban al carcinoma juvenil secretorio de mama. Tanto la mama como las glándulas salivales presentan una arquitectura de tipo ductoacinar y ambos tumores desarrollan áreas sólidas y quísticas con gran cantidad de secreciones en el interior de los espacio quísticos^{3,11}.

En el caso aquí presentado su localización anatómica correspondió a la glándula parótida. Esta es la glándula más frecuentemente afectada (70%); no obstante, se informaron lesiones desarrolladas en otras glándulas incluyendo las glándulas salivales menores¹². En cuanto al porcentaje de 10% obtenido con Ki67 si bien es positivo, se considera que corresponde a un grado moderado de capacidad proliferativa.

Skálová et al¹ relatan que este tumor fue previamente categorizado como un CCA o un cistoadenocarcinoma no especificado de otra manera. Estos autores se basaron en tres hallazgos principales para considerar al CSAM como una lesión diferente al CCA. Primero, las células del CSAM son vacuoladas acidófilas, a diferencia de lo que ocurre con las células serosas basófilas del CCA. Segundo, ambos tumores tienen un perfil inmunohistoquímico diferente. Tercero, se caracteriza por una traslocación ETV6-NTRK3.

Sin embargo, hay que tener presente que ocasionales cambios oncocíticos, vacuolares y células claras en el CCA pueden oscurecer el diagnóstico de la estructura histológica típica de esta lesión.

Además, el CCA afecta principalmente a las mujeres a diferencia del CSAM, que además es una neoplasia más agresiva si se la compara con el bajo crecimiento regular del CCA⁷.

El fenotipo inmunohistoquímico es típicamente S100 y mamaglobina positivo y DOG1 negativo en el CSAM. Por el contrario, DOG1 muestra una fuerte marcación en las membranas y región apical de las células del CCA⁴.

En cuanto al carcinoma intraductal de bajo grado (cistoadenocarcinoma cribiforme de bajo grado), puede simular un CSAM, en especial cuando desarrolla una estructura histológica de tipo oncocítica papilar. También puede presentar marcación positiva para S100 y mamaglobina. Sin embargo, la positividad para p63 muestra su patrón intraductal predominante, que puede aparecer en el CSAM pero sólo focalmente⁴.

Conclusiones

Este tumor es una entidad aún no informada en la literatura odontológica. Es importante conocer sus características microscópicas, sus criterios diagnósticos, comportamiento clínico y pronóstico.

Su incidencia verdadera es desconocida debido a que es una neoplasia bastante excepcional y además las primeras clasificaciones resultaron erróneas.

Si bien la confirmación definitiva de este tumor corresponde a la biología molecular, estos estudios son altamente especializados y no están disponibles en la mayoría de los laboratorios.

Agradecimientos

Trabajo subsidiado por Resolución 313/2016 de la Secretaría de Ciencia y Tecnología (SECyT) de la Universidad Nacional de Córdoba (Argentina).

Todos los autores declaran que no existen conflictos potenciales de interés con respecto a la autoría y / o publicación de este artículo.

All authors declare no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article

Referencias

1. Skálová A, Michal M, Simpson RHW. Newly described salivary gland tumors. *Mod Pathol* 2017; 30: S27-S43.
2. Bishop JA. Unmasking MASC: Bringing to light the unique morphologic, immunohistochemical and genetic features of the newly recognized mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands. *Head Neck Pathol* 2013; 7: 35-9.
3. Skálová A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordoñez B, Starek I, Geierova M, Simpson RH, Passador Santos F, Ryska A, Leivo I, Kinkor Z, Michal M. Mammary analogue carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland entity. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 599-608.
4. Seethala RR. Salivary gland tumors. Current concepts and controversies. *Surg Pathol* 2017; 10: 155-76.
5. Din NU, Saira F, Kayani N. Mammary analogue carcinoma of salivary glands: a clinicopathologic study of 11 cases. *Ann Diag Pathol* 2016; 22: 49-53.
6. Shah AA, Wenig BM, LeGallo RD, Mills SE, Stelow EB. Morphology in conjunction with immunohistochemistry is sufficient for the diagnosis of mammary analogue secretory carcinoma. *Head Neck Pathol* 2015; 9: 85-95.
7. Balanzá R, Arrangoiz R, Cordera F, Muñoz M, Luque-De León E, Moreno E, Toledo C, González E. Mammary analogue carcinoma of the parotid gland: a case report and literature review. *Int J Surg Case Reports* 2015; 16: 187-91.
8. Bansal AK, Bindal R, Kapoor C, Vaidya S, Singh HP. Current concepts in diagnosis of unusual salivary gland tumors. *Dent Res J (Isfahan)*. 2012; 9(Suppl 1):S9-S19.
9. Samar ME, Avila RE. Glosario de histopatología: tumores epiteliales de glándulas salivales. 2^{da} edición. Córdoba: Samar ediciones, 2015.
10. Hindocha N, Wilkson MH, Pring M, Hughes CW, Thomas ST. Mammary analogue secretory carcinoma of the salivary glands: a diagnostic dilemma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.07.029>
11. Jackson BS, Pratt TL, van Rooyen A. Mammary analogue secretory carcinoma: a rare salivary gland tumour. *S Afr Med J* 2017; 107: 304-6.
12. Damjanov I, Skenderi F, Vranic S. Mammary analogue secretory carcinoma (MASC) of the salivary glands: a new tumor entity. *Bosn I Basic Med Sci* 2016; 16: 237-8.

Correspondencia a/Corresponding to:

Prof. Dr. Esther Sánchez Dagum

Departamento de Preventiva y Social

Facultad de Odontología UNC

Correo electrónico/E-mail: esanchezdagum@unc.edu.ar

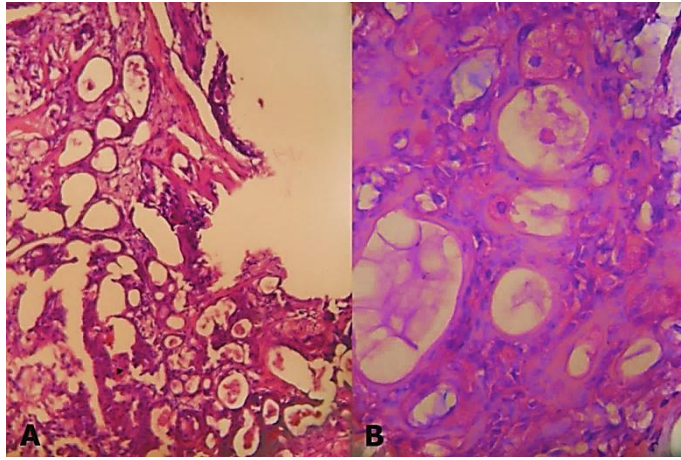


Figura 1.A- Se observa la típica arquitectura micro y macroquística con secreciones intraluminales. H&E 200x. B- A mayor aumento se destacan los quistes de diferente tamaño con secreciones en su interior. Entre los mismos se desarrollaban áreas tumorales sólidas. H&E. 400x.

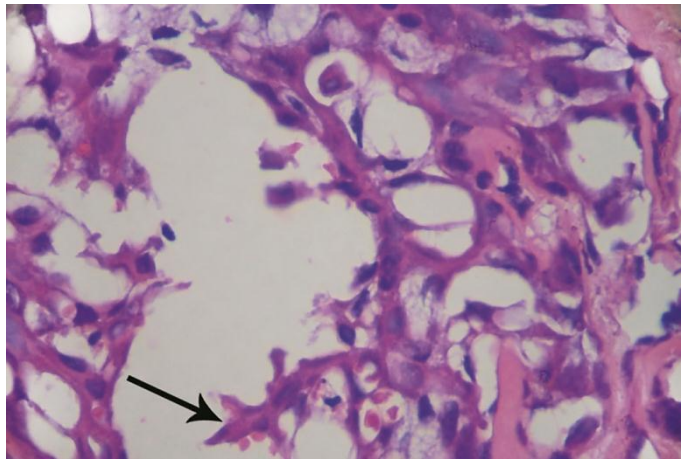


Figura 2. Estructura macroquística con una formación papilar intraluminal (flecha). H&E. 400x.

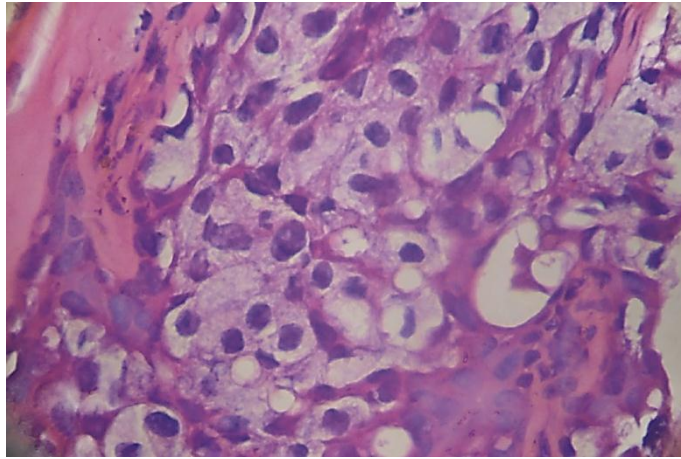


Figura 3. Grupos de células claras con citoplasma granular débilmente eosinofílico. H&E. 400x.

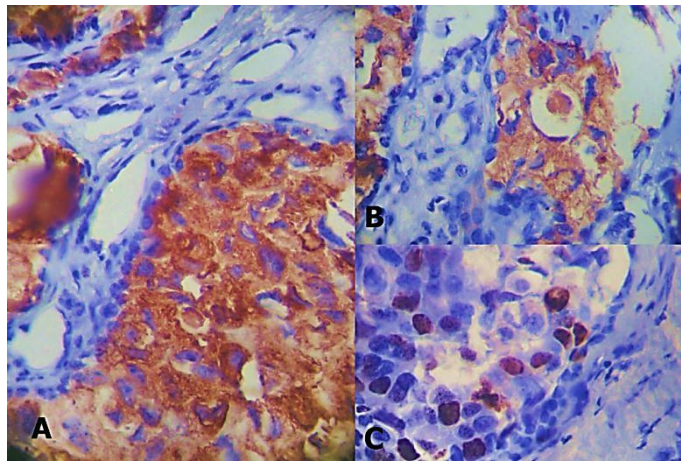


Figura 4. A- Áreas sólidas con células positivas. Marcación para mamaglobina. 400x. B- Células y secreciones luminales positivas. Marcación para mamaglobina. 400x. C- Marcación positiva para Ki 67. 400x.



Esta obra está bajo una licencia de [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)